

부산지역에서 호흡기 감염증 환아로부터 분리한 아데노바이러스의 특성 분석

역학조사과, 국립보건원 호흡기계바이러스과*

조경순 · 나병국* · 이주연* · 강 춘* · 임채원 · 빈재훈 · 이상훈 · 김우주*

Characterization of Adenoviruses Isolated from Children with Respiratory Illness in Busan, 1999~2000

Epidemiology Division

Laboratory of Respiratory Viruses, National Institute of Health, Seoul

*Department of Internal Medicine**

Kyung-soon Cho, Byoung-Kuk Na*, Joo-Yeon Lee*, Chun Kang*, Che-Won Lim,
Jae-Hun Bin, Sang-Hun Lee and Woo-Joo Kim*

Abstract

Adenoviruses (Ads) are a worldwide cause of endemic and epidemic respiratory infections, particularly in children, young adults and immuno-compromised patients. They are responsible for 5% of the acute respiratory infections in children under the age of 4 years and account for about 10% of all cases of childhood requiring hospitalization in this age group. In this study, we report the characteristics of adenoviruses isolated from children with respiratory illness in Busan, 1999-2000.

A total of 765 children with acute respiratory illness from ten local clinics were studied. Isolation of Ads were performed by inoculating throat swab from patients into Hep-2 cells. The virus propagation was confirmed by the presence of cytopathic effect and adenovirus specific PCR. Typing of isolated viruses was determined by sequencing analysis of hexon gene.

Ads were isolated from throat swab of 17 (2.2%) out of 765 children. The epidemic of Ads infection was concentrated on winter months (December, January, and February). Seventeen Ad isolates showed four serotypes, with Ad3 being the most frequent strain. The distribution of Ads serotypes were eleven (65%) Ad3 strains, three (18%) Ad5 strains,

two (12%) Ad2 strains, and one (6%) Ad1 strain.

Acute respiratory infections by adenoviruses in children were occurred particularly in winter season in Busan. More extended and systematic surveillance of adenovirus infection among populations is required to elucidate the extent of epidemic and disease burden of adenovirus infection.

Key words : Adenovirus, Respiratory infection, Busan, Children

서 론

아데노바이러스는 Adenoviridae과에 속하는 DNA 바이러스로서 소아 및 면역기능이 저하된 환자에게서 다양한 호흡기 감염증과 위장관염을 주로 일으키며, 유행성 각결막염 (epidemic keratoconjunctivitis), 출혈성 방광염 (hemorrhagic cystitis) 및 뇌막염 (meningitis) 등 다양한 질환을 야기하는 바이러스이다¹⁾. 아데노바이러스에 의해 야기되는 호흡기질환에는 발열성 급성인두염 (acute pharyngitis), 급성호흡기질환 (acute respiratory disease; ARD) 및 폐렴 (pneumonia) 등이 있으며, 아데노바이러스 감염 환자중 4~18%는 폐렴의 형태로 나타나고 상기도 감염, 인후두염 및 후두염 등 다양한 감염양상을 나타내는 것으로 알려져 있다¹⁻⁴⁾. 아데노바이러스의 호흡기 감염에 따른 폐 손상은 종종 매우 심각한 문제를 일으키기도 하는데, 폐렴환자의 경우 60~65%, 상기도 감염 환자의 경우

10%가 폐쇄성 기관지염, 기관지 확장증 및 McLeod 증후군 등의 합병증을 포함한 다양한 폐손상을 유발하는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 아데노바이러스에 의한 호흡기 감염증은 비교적 특징적인 양상을 보이는 일부 질환을 제외하고는 임상적으로 다른 세균성 또는 바이러스성 호흡기 질환과 구별하기 어려울 뿐 아니라 다른 병원체와 동시감염이 빈번하게 일어난다⁶⁻⁸⁾. 따라서, 현재 이용되고 있는 진단법 들로는 조기진단이 어려워 효과적인 역학 관리 및 유행 양상 파악에 어려움이 많은 실정이다. 또한, 호흡기질환을 유발하는 다른 바이러스의 경우에는 비교적 효과적인 다양한 백신이 개발되어 사용되고 있는데 비해 아데노바이러스에 대한 효과적인 백신은 아직 개발되지 않은 상태이며, 치료법 또한 확립되지 않은 상태이기 때문에 발열시 적절한 수분 공급과 안정, 해열제 복용 등의 대중적인 요법 이외에는 특별한 치료법이 없는 실정이다. 그러나, 증상이 심한 경우에는 인위적인 산소 공급 및 인공 호흡기 치료를 실시하는 경

우도 있다.

아데노바이러스 감염은 늦겨울, 봄, 초여름에 걸쳐 발생빈도가 높지만 연중 산발적으로 발생하며^{1,9~11)}, 대부분 영유아나 어린이, 노인 및 면역기능이 저하된 환자에게서 주로 나타나는 것으로 알려져 있으나 학교, 병원, 군대, 탁아소 등 집단 시설에서 환자발생이 유행성으로 나타날 수도 있다^{12~17)}.

국내의 경우에도 아데노바이러스에 의한 호흡기 감염에 대한 사례 및 연구결과가 보고된 바 있는데, 1995년 세균성 폐렴과 유사한 중증 아데노바이러스에 의한 폐렴 환자가 발생하여 사망환자의 발생과 함께 생존아에서 심한 합병증을 야기함으로써 아데노바이러스에 의한 호흡기질환에 대한 관심이 대두되기 시작하였다¹⁸⁾. 그 후 아데노바이러스성 호흡기질환에 대한 많은 보고가 매년 지속적으로 있었으며^{9,10,19,20)}, 1996년 11월에서 1997년 7월까지 호흡기 감염으로 내원한 소아환자에서 아데노바이러스의 분리율은 총 호흡기질환 관련 바이러스 분리율의 46.2%에 이르는 높은 양상을 나타내었다는 보고가 있었다²¹⁾. 또한, 1996년 3월에서 1998년 2월동안 급성 하기도 감염 (acute lower respiratory tract infection) 증세를 나타낸 15세 이하의 어린이 환자의 12.7%가 아데노바이러스성 호흡기감염에 의한 것이라는 보고도 있었다^{11,22)}. 이러한 상황으로 판단하여 보았을 때, 아데노바이러스에 의한 호흡기 감염이 영유아 및 소아

를 중심으로 국내에서도 지속적으로 나타나고 있음을 추측할 수 있다. 그럼에도 불구하고 현재 아데노바이러스성 호흡기 질환에 대한 정확한 국내 유행양상 및 역학조사와 그에 따른 방역사업이 체계적으로 이루어지지 않고 있는 실정이다.

본 연구에서는 1999년과 2000년 부산광역시 지역 10개 지정병원에 급성 호흡기 질환으로 내원 또는 입원한 소아를 대상으로 아데노바이러스의 유행 양상 및 분리된 아데노바이러스의 특성을 규명하였다.

재료 및 방법

1. 대상 및 검체의 채취

1999년 1월부터 2000년 12월까지 부산광역시 지역 10개 지정병원에 급성 호흡기 증상, 즉 인후통, 기침, 열, 콧물, 및 기침으로 내원 또는 입원한 소아 765명을 대상으로 하여 연구를 실시하였다. 환아로부터 멸균된 면봉을 이용하여 인후도찰물을 채취하여 바이러스 수송배지 (Viral transport medium; VTM)에 넣고 냉장상태를 유지하면서 실험실로 운반하여 바이러스 분리를 위한 검체로 사용하였다.

2. 검체의 전처리

채취한 인후도찰물 1ml에 penicillin (5 Units/ml)/streptomycin (5 µg/ml) 및 nystatin (25µg/ml)을 각기 0.1ml씩 첨가하여 4℃에서 1-2시간 방치한 후 저온 원심분리

(1,000×g, 20min)하여 얻어진 상층액을 바이러스 접종용 검체로 사용하였다.

3. 바이러스 분리

바이러스의 분리를 위해 전처리된 검체를 HEp-2 (ATCC CCL-23) 세포에 접종하였다. 세포는 5% fetal bovine serum (FBS, GIBCO-BRL, Grand Island, NY, USA)이 첨가된 Minimum Essential Medium (MEM) 배지를 사용하여 유지하였으며 세포를 24 well microplate에 접종 후 세포 단일층(monolayer)이 형성되었을 때 배지 상층액을 제거하고 phosphate buffered saline (PBS)을 이용하여 2회 세척한 다음 전처리된 각 검체를 200 μ l 씩 접종하여 37°C, 5% CO₂ 항온기에서 1시간 반응시켰다. 반응후 반응액을 제거하고 5% FBS가 첨가된 유지배지를 첨가하여 33°C, 5% CO₂ 항온기에서 배양하며 세포병변효과(cytopathic effect, CPE)를 관찰하였다. 세포병변효과가 확인된 경우에는 중합효소 연쇄반응을 실시하여 아데노바이러스의 증식여부를 재확인하였다.

4. 중합효소 연쇄반응

(Polymerase chain reaction; PCR)

아데노바이러스의 DNA는 alkali extraction 법을 이용하여 추출하였다²³⁾. 즉, 바이러스 배양액 50 μ l에 5N NaOH 용액 5.5 μ l를 첨가하고 37°C에서 15분 동안 반응시킨 다음 5N HCl 용액 5.5 μ l를 첨가하여 중화시킨 후 멸균증류수 200 μ l를 첨가

하였다. 이를 주형으로 이용하여 PCR을 실시하였다. PCR을 위한 primer로는 아데노바이러스의 헥손(hexon) 부위에 특이적인 primer를 제작하여 사용하였는데, forward primer는 5'-TICTTTGACATIC GIGGIGTICTIGA-3'이었으며, reverse primer는 5'-CTGTACIACIGCCTGITTCC ACAT-3'이었다²⁴⁾. PCR은 분리한 DNA 5 μ l, 10× PCR buffer 5 μ l, 25 mM MgCl₂ 2 μ l, 2.5mM dNTP 3 μ l, 0.1% BSA 2 μ l, 각각의 primer (10 uM) 1 μ l, 5 U Taq DNA polymerase (Takara, Otsu, Japan) 0.1 μ l에 멸균된 증류수를 가하여 50 μ l의 반응액을 제조하였다. PCR 반응은 Thermal cycler 480 (PE Biosystem, Foster City, CA, USA)을 이용하여 실시하였으며 94°C에서 5분간 변성시키고 94°C 1분, 50°C 1분, 그리고 72°C에서 1분간 35회 반응시킨 후 72°C에서 10분간 extension하였다. PCR이 끝난 후 1% 아가로스 겔 전기영동을 실시하여 PCR 산물을 확인하였다.

5. PCR 산물의 염기서열 분석

각각의 PCR 산물들의 염기 서열을 분석함으로써 PCR 산물의 진위를 결정함과 동시에 바이러스형을 분석하였다. 각각의 PCR 산물을 정제한 다음 ABI Prism Big Dye™ terminator cycle sequencing ready reaction kit (PE Biosystem)을 이용하여 제조사의 방법에 따라 증폭하였다. 이 때 반응조건은 96°C에서 20초,

50℃에서 30초, 60℃에서 4분이었으며 (PE Biosystem)를 이용하여 제조사의 방법을 25회 실시하였다. 증폭이 끝난 후 증폭 산물을 에탄올 침전법으로 정제한 다음 ABI 377 automatic DNA sequencer 분석된 염기서열은 GenBank에 등록되어 있는 기존의 표준주 염기서열과 비교

Table 1. Isolates of adenoviruses from children with acute respiratory illness in Busan, 1999~2000.

Isolate	Patient			Serotype ^a
	Sex	Age	Diagnosis	
NIH AV99-1	F	5	acute nasopharyngitis, allergic rhinitis, acute bronchitis, indigestion,	B/3
NIH AV99-2	F	4	acute nasopharyngitis, acute bronchitis, indigestion	B/3
NIH AV99-3	M	6	acute nasopharyngitis, acute sinusitis, indigestion	B/3
NIH AV99-4	F	5	fever, headache, diarrhea, abdominal pain	B/3
NIH AV99-5	F	5	fever, acute sinusitis	C/5
NIH AV99-6	F	5	acute nasopharyngitis, acute bronchitis, allergic rhinitis, indigestion,	B/3
NIH AV99-7	M	3	acute nasopharyngitis, acute bronchitis, allergic rhinitis, indigestion,	B/3
NIH AV99-8	F	4	fever, headache, diarrhea abdominal pain	B/3
NIH AV99-9	F	6	acute nasopharyngitis, indigestion	B/3
NIH AV99-10	M	1	acute nasopharyngitis, indigestion	B/3
NIH AV99-11	M	5	acute nasopharyngitis, indigestion	B/3
NIH AV99-12	M	8	fever, pneumonia, acute bronchitis	C/5
NIH AV99-13	M	5	fever, headache, abdominal pain, adenoid hyperplasia	B/3
NIH AV00-1	M	2	fever, acute bronchitis, indigestion	C/2
NIH AV00-2	F	5	acute bronchitis, indigestion	C/5
NIH AV00-3	F	6	cough, fever, rhinorrhea, acute bronchitis, indigestion, acute sinusitis	C/2
NIH AV00-8	F	6	cough, fever, acute bronchitis	C/1

^aDetermined by sequencing analysis of hexon gene.

분석하였다.

결 과

1. 바이러스 분리 및 임상 양상

총 765명의 대상 환자 중 17명에서 17건의 아데노바이러스가 분리되어 2.2%의 양성율을 나타내었다(Table 1). 년도별로는 1999년 13주, 2000년에 4주가 분리되었다.

아데노바이러스가 분리된 소아의 평균 연령은 4.8세로, 분포는 1~8세이었다. 성별로는 여아 10명 (59%), 남아 7명 (41%)이었다. 바이러스 분리의 월별 분

포는 10월에 1주, 12월에 1주, 1월에 10주, 2월에 4주, 그리고 6월에 1주가 분리되었다(Fig. 1). 따라서 1월, 2월에 전체 바이러스 중 82.4% (14/17)가 집중되어 분리되었다. 진단명 별로는 급성 기관지염 8명, 급성 인후두염 4명, 급성 부비강염 2명, 복통, 설사 2명 및 폐렴 1명으로 주로 급성 상부호흡기 감염증을 일으켰으며, 환자 중 사망 예는 없었다.

2. 바이러스 혈청형

핵손 유전자의 염기서열을 근거로 하여 혈청형을 분석한 결과 17주 아데노바이러스는 4가지 혈청형으로 나뉘었다. 3형

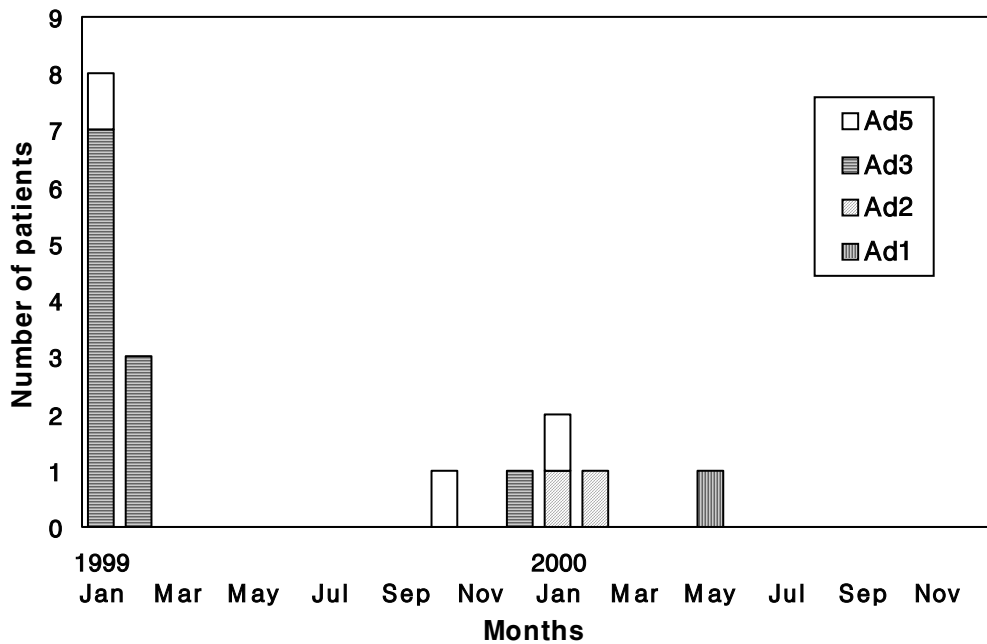


Fig. 1. Monthly distribution of adenoviruses isolated from children with respiratory illness in Busan, 1999~2000.

이 11주 (64.7%)로 가장 빈번하게 분리되었으며, 다음으로 5형 3주 (17.6%), 2형 2주 (11.8%) 및 1형이 1주 (5.9%) 분리되었다. 년도별로는 1999년에 분리된 13주의 경우 5형이 2주, 3형이 11주이었으며, 2000년에 분리된 4주의 경우 1형 1주, 2형이 2주, 그리고 5형이 1주이었다(Table 1). 따라서, 1999년에는 3형이 주로 분리된 반면, 2000년에는 이와는 달리 1, 2, 및 5형이 분리되었다.

고찰

아데노바이러스 감염은 감염된 사람의 분비물의 비말, 오염된 물건과의 접촉 등에 의해 전파되며, 아데노바이러스 감염에 의한 사망은 드물지만 특정한 혈청형에 의한 감염이나 면역기능이 저하된 환자에서는 사망까지 초래할 수도 있는 것으로 알려져 있다. 현재까지 알려진 바에 의하면 사람에게 감염되어 질병을 야기하는 아데노바이러스는 1형부터 49형까지 모두 49종류의 혈청형이 있는 것으로 알려져 있는데, 그 중 1/3의 혈청형만이 인간에 감염되어 질병을 야기하는 것으로 알려져 있다²⁵⁾. 아데노바이러스 감염에 의한 호흡기질환의 발생은 늦겨울, 봄, 초여름에 걸쳐 발생빈도가 높지만 연중 산발적으로 발생하며^{1,10,11,18)}, 호흡기질환을 유발하는 주요 아데노바이러스는 1, 2, 3, 4, 5, 및 7형으로 알려져 있다^{1,26~28)}.

아데노바이러스의 감염에 대한 연구는

외국에서 이미 활발히 수행되어진 바 있는데, 중국의 경우 베이징에서 1958년에서 1990년까지 지속적인 아데노바이러스에 의한 감염이 보고된 바 있으며 사망률이 10~24%에 달하였다²⁹⁾. 일본에서는 1981년 전염성 질환에 대한 국가적 차원의 감시체계가 확립된 이후로 체계적인 질병관리가 이루어졌는데, 이에 의하면 일본에서도 아데노바이러스성 호흡기질환이 현재까지 지속적으로 발생하고 있으며 1995년 이전에는 1, 2 및 3형에 대한 감염이 우세했으나 1995년 이후에는 7형에 의한 감염이 증가하였고 학교 및 병원 등에서의 집단 발생 및 사망자가 발생한 것으로 보고된 바 있다³⁰⁾. 또한, 최근 미국에서는 노인시설의 노인들을 중심으로 대대적인 아데노바이러스성 폐렴이 발생한 바 있으며¹⁴⁾, 독일의 경우 급성호흡기질환 (acute respiratory tract infections; ARIs)으로 내원한 소아환자의 12.9%에서 아데노바이러스가 검출되었다는 최근의 보고가 있었다¹⁷⁾. 국내에서는 1995년 세균성 폐렴과 유사한 중증 아데노바이러스에 의한 폐렴 환자가 발생하여 사망환자의 발생과 함께 생존아에서 심한 합병증을 야기함으로써 아데노바이러스에 의한 호흡기질환에 대한 관심이 대두되기 시작하였다¹⁸⁾. 그 후 아데노바이러스성 호흡기질환에 대한 많은 보고가 매년 지속적으로 있었는데^{9,10,19,20)}, 1996년 11월에서 1997년 7월까지 호흡기 감염으로 내원한 소아환자에서 아데노바이러스의 분리율은 총

호흡기질환 관련 바이러스 분리율의 46.2%에 이르는 높은 양상을 나타내었으며 그 중 5명은 중환자실에서 인공 보조 환기 치료 요법이 요구될 만큼 치명적인 감염 양상을 보였다²¹⁾. 또한, 1996년 3월에서 1998년 2월 동안 급성 하부호흡기 감염증을 나타낸 15세 이하의 어린이 환자의 12.7%가 아데노바이러스성 호흡기감염에 의한 것이라는 보고도 있었다^{11,22)}. 또한 서울대학교 소아병원에 내원한 환아들에 대한 연구에서도 1996년과 1998년에 아데노바이러스성 호흡기질환의 폭발적인 유행이 있었음이 보고였는데, 1996년의 경우 33명의 환아 임상상을 분석한 결과 33%인 11명의 환아가 인공호흡기 치료를 받았으며 그 중 6명이 사망하여 18%의 높은 사망률을 나타내었고 생존한 환아들도 간비대 및 중추신경계 이상 등의 심각한 휴우증을 나타낸 것으로 보고된 바 있다. 그리고 1998년의 대유행 및 1999년 봄에도 아데노바이러스의 감염에 의한 환아가 나타난 바 있으며, 1999년 1월부터 약 1,659명의 하기도 감염 소아의 호흡기 검체를 검사한 결과 704명의 검체로부터 727주의 바이러스가 분리되었고 그 중 6.6%가 아데노바이러스에 의한 감염이었으며 분리된 바이러스의 15%를 차지하는 것으로 보고된 바 있다. 신생아 감염의 경우에는 더욱 치명적으로 나타나는데, 태반성으로 선천적으로 감염되거나 주산기에 산도를 통해서 감염되는 경우, 신생아 시기에 어머니를 포함한 주

변 사람으로부터 감염이 일어나며²⁰⁾ 폐렴, 간염 및 파종성 혈관내 응고증 등을 보이고 대부분 사망에 이르게 되는 것으로 보고되어지고 있다. 이러한 상황으로 판단하여 보았을 때, 아데노바이러스에 의한 호흡기 감염이 영유아를 중심으로 국내에서도 지속적으로 나타나고 있으며 치명적인 감염이 높은 빈도로 나타나고 있음을 알 수 있다.

본 연구의 경우, 대상으로 한 부산지역 765명의 소아 급성호흡기질환자 중 17명에서 아데노바이러스가 분리되었으며 분리율은 2.2%이었다. 그러나 검체의 채취법 및 검체의 수송상태의 문제점들을 고려하면 아데노바이러스의 실질적인 감염율은 이보다 훨씬 높을 것으로 추정된다. 본 연구결과 나타난 바와 같이 아데노바이러스의 분리가 1월 및 2월에 집중적으로 나타난 점으로 보아 동절기에 감염율이 높은 것으로 생각되어지며 주요 연령층이 1세에서 8세 사이인 것으로 보아 아데노바이러스는 면역력이 약한 소아들의 동절기 호흡기 질환의 주요 병원체중 하나인 것으로 생각된다.

연도별 분리 혈청형의 경우에 1999년도에는 11주의 혈청형이 3형인 것으로 나타났는데 이는 당해 연도 한해를 기준으로 보았을 때 84.6%에 해당하였고 반면 2000년도에는 3형이 분리되지 않았다. 2000년도에는 1999년에 분리되지 않았던 1형과 2형이 확인되어 해마다 다른 혈청형의 유행 가능성을 제시하는 것

으로 판단된다. 한편 5형은 1999년도에 2주, 2000년도에도 1주가 분리되었다. 이상의 결과에서 볼 수 있듯이 부산지역에서는 아데노바이러스에 의한 호흡기 감염이 소아를 중심으로 주기적으로 유행하고 있음을 알 수 있다. 그러나 국내 아데노바이러스 유행에 대한 자료는 미흡한 실정이므로 국내 아데노바이러스의 유행 양상을 보다 정확히 파악하기 위해서는 보다 광범위하고 체계적인 전국적인 감시 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

요 약

배 경 : 아데노바이러스는 대부분 영유아나 어린이, 노인 및 면역기능이 저하된 환자에서 다양한 호흡기 감염증을 일으키며, 드물지만 폐렴 등 치명적인 질환을 초래하기도 한다. 아데노바이러스 감염증은 늦겨울, 봄, 초여름에 많이 발생하지만 연중 산발적으로 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나 국내에서는 지역사회에서 아데노바이러스 감염증의 발생에 대한 연구는 없는 실정이다. 본 연구는 1999년과 2000년 부산광역시 지역에서 호흡기 증상으로 병원에 내원 또는 입원한 소아를 대상으로 하여 아데노바이러스 감염의 발생 양상을 규명하고 분리된 아데노바이러스의 특성을 규명하고자 하였다.

방 법 : 1999년 1월부터 2000년 12월까지 부산광역시의 10개 병원에 급성

호흡기 증상으로 내원 또는 입원한 소아 765명을 연구대상으로 하였다. 환아로부터 채취된 인후도찰물을 HEp-2세포에 접종하여 바이러스를 분리하였고, 분리된 바이러스의 혈청형은 핵산 유전자의 염기서열을 분석하여 결정하였다.

결 과 : 대상 765명의 환아에서 17주의 아데노바이러스가 분리되어 분리율은 2.2%이었다. 바이러스가 분리된 환자의 연령분포는 1~8세이었다. 아데노바이러스는 주로 12~2월의 겨울철에 가장 빈번히 분리되었다. 분리된 바이러스의 혈청형은 1999년에 분리된 13주의 경우 3형이 11주, 5형이 2주이었으며, 2000년에 분리된 4주의 경우 1형이 1주, 2형이 2주, 그리고 5형이 1주로 분리주의 수는 적었지만 연도에 따라 차이가 있었다.

결 론 : 부산지역에서는 소아에서 아데노바이러스에 의한 급성 호흡기 감염이 겨울철에 주로 유행하고 있음을 알 수 있다. 향후 국내 아데노바이러스 유행에 대한 보다 광범위하고 체계적인 유행감시를 통하여 역학 및 질병부담에 대한 구체적인 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Ruuskanen O, Meurman O, Akusjavi G. : *Clinical Virology*, p. 525~548, *Churchill Livingstone Inc.*, 1997.
2. Brandt CD, Kim HW, Vargosko AJ,

- Jeffries BC, Arrobio JO, Rindge B, Parrot RH, Chanock RM : Infections in 18,000 infants and children in a controlled study of respiratory tract disease. 1. Adenovirus pathogenicity in relation to serologic type and illness syndrome. *Am J Epidemiol* 90:484~500, 1969.
3. Leowski J : Mortality from acute respiratory infections in children under 5 years of age: Global estimate. *World Health Statistics Quarterly* 339: 138~144, 1986.
4. Campbell H : Acute respiratory infections are main killer 5s. *British Med J* 304:335, 1992.
5. Gold R, Wilt JC, Adhikari PK, MacPherson RI : Adenoviral pneumonia and its complications in infancy and childhood. *J Can Assoc Radiol* 20:218~224, 1969.
6. Burman LA, Trollfors B, Andersson B, Henrichsen J, Juto P, Kallings I, Lagergard T, Möllby T, Norrby R : Diagnosis of pneumonia by cultures, bacterial and viral antigen detection tests, and serology with special reference to antibodies against pneumococcal antigens. *J. Infect Dis.*, 163:1087~1093, 1991.
7. Cherry JD : Textbook of pediatric infectious disease. 3rd ed., p. 1670~1687, *WB Saunders Co, Philadelphia*, 1992.
8. Loda FA, Clyde Jr. WA, Gelzen WP, Senoir RJ, Scheaffer CI, Denny Jr FW : Studies on the role of viruses, bacteria and *M. pneumoniae* as causes of lower respiratory infections in children. *J. Pediatr.*, 72:161~176, 1969.
9. 김창근, 정영철, 김정숙, 이환중. 1996년 초여름에 유행한 adenovirus 폐렴의 검토. *소아감염*, 3:145~153, 1996.
10. 표진원, 이환중. 소아의 Adenovirus 호흡기 감염증. *감염*, 28:493~501, 1996.
11. Ahn KM, Chung SH, Chung EH, Koh YJ, Nam SY, Kim JH, Son JA, Park JY, Lee NY, Lee SI : Clinical characteristics of acute viral lower respiratory tract infections in hospitalized children in Seoul, 1996~1998. *J Korean Med Sci* 14:405~411. 1991.
12. Esteban RE, Jimenez AM, Orozco AL, Girones IG, Sanchez PG, Garcia FS : Etiology of acute respiratory infections in 87 hospitalized children. *Rev. Clin. Esp.*, 196:82~86, 1996.
13. Kajon AE, Mistchenko AS, Vidala C, Hortal M, Wadell G, Avendano

- LF : Molecular epidemiology of adenovirus acute lower respiratory infections of children in the south cone of South America (1991~1994). *J. Med. Virol.*, 48:151~156, 1996.
14. Sanchez MP, Erdman DD, Torok TJ, Freeman CJ, Matyas BT : Outbreak of adenovirus 35 pneumonia among adult residents and staff of a chronic care psychiatric facility. *J. Infect. Dis.*, 176:760~763, 1997.
 15. Klinger JR, Sanchez MP, Curtin LA, Durkin M, Matyas B : Multiple cases of lifethreatening adenovirus pneumonia in a mental health care center. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157:645~649, 1999.
 16. Videla C, Carballal G, Misirlian A, Aguilar M : Acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus and adenovirus among hospitalized children from Argentina. *Clin Diagn. Virol.*, 10:17~23, 1998.
 17. Grondahl B, Puppe W, Hoppe A, Kuhne I, Weigl JSI, Schmitt HJ : Rapid identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by singletube multiplex reverse transcription PCR: feasibility study. *J. Clin. Microbiol.*, 37: 1~7, 1999.
 18. 김정희, 이상일, 이문향, 강이석, 이홍재, 서연림, 김보경 : 1995년 봄에 발생한 세균성 폐렴양상 의 아데노바이러스 폐렴. *소아과* 39:1247~1253, 1996.
 19. 손진아, 이상일, 이남용, 김정희 : 아데노바이러스에 의한 소아 하기도 감염에 대한 임상적 고찰. *소아감염* 3:154~162, 1996.
 20. 김이경, 이희은, 고준태, 박준동, 김병일, 이환중, 최중환, 윤종구, 김종재, 지제근, 이정미 : 신생아에서의 adenovirus 감염증 1례. *대한신생아학회지* 467~471, 1997.
 21. 도성숙, 마상혁, 박재선, 이영호, 이환중, 이규만 : 소아에서 발생한 호흡부전이 동반된. 아데노바이러스 폐렴. *소아감염* 5:258~266, 1998.
 22. Hong JY, Lee HJ, Piedra PA, Choi EH, Park KH, Koh YY, Kim WS : Lower respiratory tract infections due to adenovirus in hospitalized Korean children: Epidemiology, clinical features, and prognosis. *Clin. Infec. Dis.*, 32:1423~1429, 2001.
 23. Allard A, Girones R, Juto P, Wadell G : Polymerase chain reaction for detection of adenoviruses in stool samples. *J. Clin. Microbiol.*, 28:2659~2667, 1990.
 24. Crawford-Miksza LK, Nang RN,

- Schnurr DP : Strain variation in adenovirus serotypes 4 and 7a causing acute respiratory disease. *J. Clin. Microbiol.*, 37:1107~1112, 1999.
25. Karon AE, Wadell G : Genome analysis of South American adenoviruses strains of serotype 7 collected over a 7year period. *J. Clin. Microbiol.*, 32:2321~2323, 1994.
26. Hilleman MR, Werner JH : Recovery of a new agent from patients with acute respiratory illness. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 85:183~188, 1954.
27. Berg TO, England B, Mauris C, Shuey HE, Lennette EH : Etiology of acute respiratory disease among service personnel at Fort Ord, California. *Am. J. Hyg.*, 62:283~294, 1955.
28. Artenstein MS, Miller WS, Lamson TH, Brandt BL : Large-volume air sampling for meningococci and adenoviruses. *Am. J. Epidemiol.*, 87:567~577, 1968.
29. Li QG, Zheng QJ, Liu YH, Wadell G : Molecular epidemiology of adenovirus types 3 and 7 isolated from children with pneumonia in Beijing. *J. Med. Virol.*, 49:170~177, 1996.
30. Hashido M, Mukouyama A, Sakae K, Tsuzuki H, Yamashita T, Inada T, Inouye S :Molecular and serological characterization of adenovirus genome type 7h isolated in Japan. *Epidemiol. Infect.*, 122:281~286, 1999.